

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-002.2-002.17-07-085.281.8-036.8

Черняк
Сергей Александрович

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И АНТИФИБРОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск, 2019

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Цыркунов Владимир Максимович**, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Жаворонок Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

Красавцев Евгений Львович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Защита состоится 18 июня 2019 года в 13⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, e-mail: uchsovets@bsmu.by, тел. 8 (017) 277-16-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « » мая 2019 года

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.04,
кандидат медицинских наук, доцент



А. П. Музыченко

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гепатит С (ХГС) признан одной из основных проблем здравоохранения в мире. По данным ВОЗ, в настоящее время в мире зарегистрировано около 71 миллиона человек с ХГС. Наиболее распространена HCV-инфекция в регионе Восточного Средиземноморья и в Европейском регионе. В 2017 г. в Республике Беларусь показатель инфицированности составил 2,9% [ВОЗ, 2018; Manns M. P., 2017].

ХГС чаще протекает асимптомно («ласковый убийца»), из-за чего хроническое поражение печени выявляется на стадии «продвинутого» фиброза/цирроза печени (ЦП). В Глобальном докладе по вирусным гепатитам, представленном ВОЗ в 2017 г., отмечается факт преобладания смертности от гепатитов В и С над летальностью от ВИЧ-инфекции – в мире зарегистрировано 720 тыс. случаев смерти от ЦП и 470 тыс. случаев смерти от гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). При этом примерно 399 тыс. смертельных исходов связаны с ЦП и ГЦК в исходе ХГС [ВОЗ, 2017, 2018].

В 2016 г. в Республике Беларусь показатель смертности от ЦП составил 13,8 на 100 тыс. населения [ГУ РНМБ, 2017]. За период с 2002 по 2014 гг. в нашей стране отмечалось снижение вдвое количества пациентов с острым гепатитом С и рост (на 82,6%) числа пациентов с ХГС [Гасич Е. Л., 2016]. Внедрение в клиническую практику лекарственных средств прямого противовирусного действия (ЛСППД) позволило достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 89,3-100% пациентов с ХГС [Данилов Д. Е., 2018; Кроткова Е. Н., 2018], однако положительные результаты в элиминации вируса не оказали значимого влияния на регресс фиброза в печени у значительной части пациентов, пролеченных ЛСППД [Facciorusso A., 2017; Андрейчин М. А., 2018]. Именно это создало дополнительную проблему современной инфекционной гепатологии, обусловленную лечением продвинутых стадий фиброза печени у пациентов с отсутствием эффекта на ранее проведенную интерферонотерапию (ИФТ) ХГС, а также с достижением УВО на ЛСППД, но с сохранением и/или прогрессированием фиброза в печени [Bisceglie M., 2017; Mettke F., 2017].

Одним из представленных в литературе антифиброзных эффектов бактериальных липополисахаридов (БЛПС), широко применяемых в клинической практике, является механизм препятствования образованию соединительной ткани за счет стимуляции активности гиалуронидазы и подавления синтеза коллагена фибробластами [Будницкая П. З. 1962; Васильев В. С., 2014], что и стало основным направлением научного поиска при выполнении диссертационной работы по оптимизации антифиброзной терапии пациентов с ХГС, не достигших УВО.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Научное направление исследования соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 гг., п. 20 «Медицина, медицинская техника и технологии, фармацевция», п. 21 «Диагностика и лечение заболеваний», подпункту «Диагностика и лечение инфекционных и неинфекционных заболеваний», а также на 2016-2020 гг., п. 4 «Медицина, фармацевция, медицинская техника», подпункту «Технологии профилактики, диагностики и лечения заболеваний»; постановлению Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 г. № 190 «О приоритетных направлениях научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг.» п. 4 «Медицина и фармацевция».

Диссертация выполнена в рамках плановой научно-исследовательской работы учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (УО «ГрГМУ») «Разработка и внедрение новых методов диагностики и лечения социально-значимых инфекционных болезней» (2013-2017 гг., государственная регистрация № 20130881 от 10.06.2013 г.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: установить особенности ХГС с разными вариантами вирусологического ответа после неэффективной ИФТ и разработать схему антифиброзной терапии с использованием бактериального липополисахарида.

В соответствии с поставленной целью определены следующие **задачи:**

1. Установить особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с ХГС, не достигших УВО после ИФТ.
2. Провести сравнительный анализ морфологических изменений в печени у пациентов с ХГС, не достигших УВО после ИФТ.
3. Оценить противofiброзный эффект бактериального липополисахарида у пациентов с ХГС, не достигших УВО после ИФТ.
4. Разработать схему антифиброзной терапии пациентов с ХГС, не достигших УВО, с учётом результатов оригинальной пробы с бактериальным липополисахаридом.

Объект исследования: пациенты с ХГС, кровь и биоптаты печени, медицинские карты стационарных пациентов с ХГС.

Предмет исследования: патогенез ХГС, морфологические изменения в печени, диагностика фиброза, эффективность пирогеналотерапии.

Научная новизна

Впервые установлены особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с ХГС, не достигших УВО после терапии стандартными и пегилированными препаратами интерферона альфа.

Впервые установлена диагностическая ценность комплекса неинвазивных маркеров фиброгенеза в прогрессировании фиброза у пациентов с ХГС, не достигших УВО.

Впервые установлены особенности морфологических изменений в печени у пациентов с ХГС, не достигших УВО.

Впервые доказан антифиброзный эффект бактериального липополисахарида пирогенала у пациентов с ХГС, не достигших УВО.

Впервые разработаны критерии прогнозирования эффективности пирогеналотерапии у пациентов с ХГС, не достигших УВО.

Положения, выносимые на защиту

1. Отсутствие УВО после проведенной ИФТ у пациентов с ХГС не сопровождается ухудшением клинико-лабораторных показателей, за исключением гепатомегалии, по данным сонографии. Через 1 год после отмены ИФТ у пациентов с разными вариантами отсутствия УВО («не-эффект» и частичный вирусологический ответ) клинико-лабораторные показатели различаются по частоте и степени нарушения белково-синтетической функции печени, активности синдрома цитолиза, изменению коагуляционных показателей, более выраженных у пациентов с первым генотипом HCV, при отсутствии элиминации HCV («не-эффект») в процессе ИФТ по сравнению с пациентами, достигшими частичного вирусологического ответа.

2. При естественном течении хронической HCV-инфекции более высокая гистологическая активность и степень выраженности фиброза в печени у пациентов наблюдается после 5 лет инфицирования HCV. ИФТ пациентов с ХГС при отсутствии УВО приводит к снижению гистологической активности ХГС независимо от продолжительности заболевания. У пациентов, не достигших УВО, через 1 год после отмены ИФТ гистологическая активность в печени выше, чем у пациентов, достигших УВО и не получавших ИФТ ($p < 0,05$). Выраженность фиброза в группах пациентов с разным вирусологическим ответом на ИФТ и среди пациентов, не получавших ИФТ, значимо не различается ($p > 0,05$), что свидетельствует о наличии риска прогрессирования фиброза печени независимо от клинических проявлений, биохимической активности ХГС у пациентов с естественным течением HCV-инфекции и независимо от результатов проведенной ИФТ.

3. Антифиброзное действие БЛПС (пирогенала) у пациентов с ХГС, не достигших УВО после ИФТ, подтверждается снижением сывороточной концентрации неинвазивных маркеров фиброза печени (гиалуроновой кислоты

и тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1), уменьшением значения индекса APRI, морфологическим реверсом фиброза печени, заключающимся в нивелировании перипеллюлярного фиброза, снижении электронной плотности фибрилл коллагеновых волокон, уменьшении числа фибробластов и увеличением липидных включений в звездчатых клетках Ито.

4. Проведение функционально-нагрузочной пробы с пирогеналом, основанной на динамике сывороточных концентраций аминокислот, родственных соединений и биогенных аминов (гамма-аминомасляной кислоты, тирозина, таурина, валина, лейцина, триптофана, 5-гидрокситриптамина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля) до и после его введения, позволяет разработать математические модели прогнозирования эффективности антифиброзной терапии, основанные на определении тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) (специфичность – 0,8696, чувствительность – 0,6923), индекса APRI (специфичность – 0,8696, чувствительность – 0,7857), и дифференцированно провести отбор пациентов для пирогеналотерапии.

Личный вклад соискателя ученой степени

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Тема диссертационного исследования, цель, задачи и методологические подходы сформулированы соискателем совместно с научным руководителем.

Соискателем предложена и реализована научная идея оценки особенностей течения ХГС с отсутствием УВО после ИФТ. Проведена сравнительная оценка различных клинико-лабораторных показателей у пациентов с естественным течением ХГС и при отсутствии УВО после ИФТ, что отражено в публикациях, написанных без соавторов и в соавторстве [3, 7, 14, 19, 22], личный вклад соискателя – 90%. Установлена диагностическая ценность неинвазивных лабораторных маркеров фиброгенеза у пациентов с ХГС, не достигших УВО, что отражено в публикациях, написанных в соавторстве [2, 18, 21], вклад соискателя – 80%. Проведена прижизненная морфологическая диагностика и установлены особенности фиброгенеза в печени у пациентов с ХГС, не достигших УВО, что представлено в публикациях автора и в соавторстве с научным руководителем [1, 4, 5, 9, 10, 11, 15, 16, 17], вклад соискателя – 85%. Разработан оригинальный метод антифиброзной терапии БЛПС (пирогеналом) пациентов с ХГС с отсутствием УВО, эффективность которого представлена в публикациях, написанных в соавторстве [12, 13, 20, 24], вклад соискателя – 85%. Разработаны математические модели прогнозирования эффективности пирогеналотерапии ХГС у пациентов, не достигших УВО, что отражено в публикациях,

написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем [6, 8, 18, 25], личный вклад соискателя – 90%.

Разработана инструкция по применению «Метод антифиброзной терапии при хроническом поражении печени» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, регистрационный № 107-1116 от 16.12.2016 г.) [23], вклад соискателя составил 85%.

Формирование компьютерной базы данных, анализ и оценка полученных результатов, их статистическая обработка, оформление результатов диссертационного исследования выполнены соискателем лично. Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации сформулированы непосредственно автором при консультативной помощи научного руководителя.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные положения и результаты диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции, посвящённой 55-летию учреждения образования «ГрГМУ» (Гродно, 2013); итоговых научно-практических конференциях учреждения образования «ГрГМУ» «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2015, 2016); научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти А. А. Туревского (Гродно, 2014); VI съезде инфекционистов Республики Беларусь с международным участием (Витебск, 2014); VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015); 3-й школе по инфектологии, (Витебск, 2015); научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко (Гродно, 2016); III Республиканском съезде патологоанатомов с международным участием «Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека» (Витебск, 2016); областной научно-практической конференции с международным участием, посвящённой 55-летию кафедры инфекционных болезней учреждения образования «ГрГМУ» «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Гродно, 2017); Республиканской научно-практической конференции и 27-й итоговой научной сессии учреждения образования «ГомГМУ» «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2017); областном обучающем семинаре «Актуальные вопросы гепатологии» (Гродно, 2018).

Результаты исследования использованы при разработке инструкции по применению и внедрены в лечебную практику в учреждениях здравоохранения «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (УЗ «ГОИКБ»), «Минская городская клиническая инфекционная больница», «Брестская областная больница» и в учебный процесс УО «ГрГМУ».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах (в соответствии с п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь) объемом 3,87 авторского листа; 14 статей в научных сборниках и материалах конференций объемом 1,85 авторского листа; 1 тезисы докладов объемом 0,07 авторского листа. Без соавторов опубликованы 3 печатные работы объемом 0,67 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 94 русскоязычных и 154 англоязычных источника, списка публикаций соискателя, приложений. Диссертация иллюстрирована 47 рисунками, 35 таблицами. Объем диссертации – 132 страницы, в том числе 35 таблиц занимают 12 страниц, 47 рисунков – 12 страниц, 3 приложения – 9 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось на кафедре инфекционных болезней и в научно-исследовательской лаборатории УО «ГрГМУ», на базе III инфекционного отделения, консультативно-диспансерного отделения, диагностической лаборатории УЗ «ГОИКБ» и учреждения здравоохранения «Гродненское областное клиническое патологоанатомическое бюро».

Объект исследования – 147 пациентов с ХГС, находившиеся в стационарных условиях УЗ «ГОИКБ» с 1997 по 2018 гг. В основную группу были включены 86 пациентов с ХГС, у которых после стандартного курса ИФТ не достигнут УВО. В контрольную группу включены пациенты с ХГС ранее не получавшие противовирусные лекарственные средства (61 пациент с естественным течением ХГС). Проспективный анализ проведен у 103 пациентов, ретроспективный – у 44. Основная проспективно обследованная группа пациентов была разделена на 2 подгруппы с учетом варианта «не-ответа» на ИФТ: 1 подгруппа (n=34) с «не-эффектом» – отсутствие снижения вирусной нагрузки и элиминации HCV в процессе ИФТ, 2 подгруппа (n=30) – с частичным вирусологическим ответом (ЧВО) – снижение/исчезновение РНК HCV в процессе лечения и появление РНК вновь до завершения курса ИФТ. Отдельную группу представляли 5 пациентов с ХГС, достигших УВО.

Пациенты были обследованы согласно клиническим протоколам диагностики инфекционных и паразитарных болезней, подписали информированное согласие на участие в исследовании (протокол комитета по биомедицинской этике учреждения образования «ГрГМУ» № 1 от 29.01.2014 г.).

Критерии включения: документально установленный диагноз ХГС (наличие РНК HCV и анти-HCV в крови); возраст старше 18 лет, фиброз печени FI-FIV стадий, отсутствие ЦП классов В и С и обострения сопутствующей патологии, влияющей на течение ХГС.

Критерии исключения: хронические поражения печени не HCV-этиологии; детский возраст; ЦП классов В и С, обострение сопутствующей патологии, влияющей на течение ХГС.

Биохимическое исследование крови выполнено с использованием набора «Диасенс» (РБ) на биохимическом анализаторе BS-300 (Китай) с применением модифицированного оптимизированного кинетического метода.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы проводилось согласно протоколу стандартов методов визуализации на аппарате «Medison SA 8000» (Республика Корея) после соответствующей подготовки пациента накануне исследования, в утренние часы, натощак.

Для верификации фиброза в печени и оценки динамики фиброгенеза использовались неинвазивные маркеры фиброза: индекс APRI, сывороточные концентрации гиалуроновой кислоты (ГК) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1). Для определения сывороточной концентрации ГК и ТИМП-1 применялись наборы ИФА Quantikine ELISA Hyaluronan Immunoassay (R&D Systems, США). Исследование выполнено на автоматическом биохимическом анализаторе серии BS, модификации BS-200 («Shenzhen Mindray Bio-medical Electronics Co. Ltd», Китай). Сывороточная концентрация ГК, превышающая значение 60 нг/мл, свидетельствовала о выраженном фиброзе/циррозе печени (F3-F4, чувствительность 97%, специфичность 73%), более 100 нг/мл – о наличии ЦП [Кишкун А. А., 2010]. Средние сывороточные концентрации ТИМП-1 соответствовали следующим стадиям фиброза по шкале Metavir: 170,5 нг/мл – F0, 194,1 нг/мл – F1, 210,8 нг/мл – F2, 235,9 нг/мл – F3, 263,0 нг/мл – F4 [El-Kamary S. S., 2013].

Для качественного и количественного определения свободных аминокислот (АК), родственных соединений и биогенных аминов в плазме крови проводилась ион-парная высокоэффективная жидкостная хроматография и обращенно-фазная хроматография с предколоночной дериватизацией и детектированием по флуоресценции. Для количественной оценки полученных значений использовалась программа Agilent ChemStation B.04.02, позволяющая сравнить результаты анализа плазмы крови со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси АК. В работе использовались колонки Agilent

Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,5×150 мм. Детектировались следующие соединения: гомованилиновая кислота, γ -аминомасляная кислота (GABA), 5-гидроксииндолуксусная кислота (5-НИАА); серин (Ser), 5-гидрокситриптамин (5-НТ), аспарагин (Asn), 3-метилгистидин (3МНИС), 3-метокси-4-гидроксифенилгликоль (МНPG), таурин (Tau), тирозин (Tyr), валин (Val), фенилаланин (Phe), триптофан (Trp), лейцин (Leu), изолейцин (ILeu), лизин (Lys), орнитин (Orn), аргинин (Arg).

Слепая чрескожная пункционная биопсия печени проведена у 79 пациентов (набор Set Menghini liver biopsy Fterylab S.p.A. фирмы «B. Braun», Германия). Проводились световая и электронная микроскопия полутонких срезов биоптатов печени размером 0,5×2 мм и 0,5×1,0 мм. Из полученных блоков на ультрамикротоммах Leica EM VC7 (Германия) и MT-7000 ULTRA (USA) готовили срезы толщиной 4 мкм, 1 мкм, 400 нм и 35 нм, которые окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, азуром II, основным фуксином. Изучение ультраструктуры печени осуществлялось с помощью электронного микроскопа JEM-1011 (JEOL, Япония) при увеличениях 10000-60000, при ускоряющем напряжении 80 кВт. Проводилась оценка индексов гистологической активности (ГИСА) и стадии хронизации (ГИСХ) ХГС по методике В. В. Серова и шкале Metavir.

Пирогеналотерапия (ПТ) проведена у 52 пациентов, не достигших УВО после ИФТ: один курс – у 21, два курса – у 10, три курса – у 21.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью программного обеспечения STATISTICA 10 для Windows (Stat Soft Inc., США), серийный номер AXAR207F394425FA-Q. Для построения моделей использовался специализированный язык программирования «R» версии 3.4.3, лицензия «LGPL-3»; интегрированная среда «RStudio» версии 1.0.143, лицензия «GNU LGPL v2.1». ROC-анализ проведен с помощью пакета «ROCR», расширения языка «R». Количественные данные отображены в виде среднего M , стандартного отклонения m , медианы Me , интерквартильного размаха (Q_1 , Q_3) категориальные – в виде абсолютных и относительных частот.

Для проверки нормальности распределения признаков использовался критерий Шапиро-Уилка; гипотезы о значимых различиях средних проверялись по критерию Уэлча, о существовании динамики изменения показателей – по критериям Фридмана и тенденций Пейджа; для сравнения показателей в группах использовали критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса; при повторных измерениях показателя в одной и той же группе применен ранговый критерий Вилкоксона; для сравнения долей использовались критерии Барнарда и Z-критерий; применялась поправка Бонферрони-Холма; доверительные интервалы для мультиномиальных долей строились по методу Гудмана; для сравнения категориальных распределений использовался точный тест Фишера.

Результаты собственных исследований

Особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с ХГС, не достигших УВО после ИФТ

Проспективное исследование проведено у 103 пациентов с ХГС, из них у 64, не достигших УВО после ИФТ (1-я группа, средний возраст – $39,8 \pm 10,8$ года) и 39 – с естественным течением ХГС, ранее не леченых интерферонами (2-я группа, средний возраст – $36,8 \pm 16,6$ года). Достоверных различий в группах по стажу ХГС не выявлено. В обеих группах преобладал 1-й генотип HCV (69,2% – в 1-й группе, 62,5% – во 2-й группе), реже регистрировались 3-й (28,2 и 37,5%, соответственно) и 2-й генотипы (2,6% в 1-й группе).

Среди жалоб в обеих группах преобладали чувство дискомфорта в правом подреберье и астеновегетативный синдром. По данным УЗИ, размер правой доли печени был больше, а гепатомегалия регистрировалась чаще в 1-й группе в сравнении со 2-й группой (156 и 148 мм, 63,0 и 55,9%, $p < 0,05$). В 1-й группе регистрировались меньшая активность АлАТ (89 и 160 Ед/л), более высокая концентрация альбумина (43,0 и 40,4 г/л) и фибриногена (2,6 и 1,6 г/л), меньшее значение АЧТВ (28 и 30,6 сек.) и более низкая частота синдрома холестаза (ЩФ – 16,4 и 36,8%, соответственно) по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ результатов клинико-лабораторных и инструментальных исследований проведен у 30 пациентов с «не-эффектом» и у 34 пациентов с ЧВО. Средний возраст у пациентов с «не-эффектом» составил $42,3 \pm 10,6$ года, с ЧВО – $36,3 \pm 9,9$ года ($p < 0,05$), 1-й генотип HCV выявлен у 90% в группе с «не-эффектом» и у 47,4% – с ЧВО ($p < 0,05$). Клинические проявления ХГС в группах не различались. Лабораторные показатели указывали на более выраженную активность ХГС в группе с «не-эффектом» по сравнению с ЧВО: АлАТ – 109 и 83 Ед/л, АЧТВ – 29,3 и 25,4 сек. ($p < 0,05$).

Характер морфологических изменений в печени у пациентов с разными вариантами вирусологического ответа на ИФТ и при естественном течении ХГС

Морфологические изменения в печени оценены у 57 пациентов с естественным течением ХГС, которые с учетом стажа ХГС были разделены на 3 группы: 1-я группа – 32 пациента, средний возраст – $23,4 \pm 4,9$ года, стаж ХГС до 4 лет; 2-я – 21 пациент, средний возраст – $27,5 \pm 8,8$ года, стаж ХГС от 5 до 9 лет; 3-я – 4 пациента, средний возраст – $34,8 \pm 11,6$ года, стаж – от 10 до 15 лет.

Результаты исследования показали, что наиболее характерными морфологическими изменениями в печени при ХГС (во всех группах, независимо от стажа) были жировая дистрофия и воспалительная инфильтрация в портальных трактах (93,8-100%, $p > 0,05$). Перипортальные сегментарные некрозы гепатоцитов и воспалительная инфильтрация в перипортальной зоне

регистрировались у 37 и 48% пациентов в 1-й группе, и значительно чаще – во 2-й группе – 60 и 80%, соответственно ($p < 0,05$).

Выраженность воспалительной инфильтрации в перипортальной зоне была достоверно выше во 2-й группе (2,2 балла), по сравнению с 1-й (0,9 балла, $p < 0,05$). В группе пациентов со стажем инфицирования более 5 лет в 2 раза чаще обнаружена воспалительная инфильтрация внутри долек (66,7%), в сравнении с группой пациентов со стажем ХГС до 5 лет (33%, $p < 0,01$). Проллиферация желчных протоков была более выраженной во 2-й группе (26,7%), по сравнению с 1-й (7,4%, $p < 0,05$). У пациентов 3-й группы чаще, чем во 2-й (75 и 20%, $p < 0,05$) выявлялись и были более выражены лимфоидные фолликулы в портальных трактах (1,5 и 0,4 балла, соответственно, $p < 0,05$).

Таким образом, во 2-й группе показатель ГИСА, характеризующий активность ХГС был выше на 58% ($p < 0,05$), а показатель ГИСХ, отражающий выраженность фиброза – выше на 16% ($p < 0,05$), по сравнению с 1-й группой.

Морфологическое исследование проведено у 22 пациентов с ХГС, не достигших УВО после курса ИФТ, которые были разделены на группы: 1-я группа ($n=14$) со стажем ХГС до 4 лет, средний возраст – $23,9 \pm 4,7$ года; 2-я группа ($n=8$), стаж 5-9 лет, средний возраст – $26,5 \pm 12,4$ года. При отсутствии УВО ИФТ у пациентов со стажем ХГС до 4 лет привела к уменьшению выраженности внутридольковых фокальных некрозов в 5 раз ($p < 0,05$), жировой дистрофии – с 2,9 до 1,3 балла ($p < 0,05$), воспалительной инфильтрации в портальных трактах – с 2,5 до 1,4 балла ($p < 0,05$), гиперплазии звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия – с 2,3 до 1,1 балла ($p < 0,05$).

У пациентов со стажем ХГС 5-10 лет на фоне ИФТ наблюдалось снижение степени выраженности портальных ступенчатых некрозов гепатоцитов части портальных трактов с 2,3 до 0 баллов ($p < 0,05$), гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов – с 2,5 до 1,4 балла ($p < 0,05$), воспалительной инфильтрации в портальных трактах – с 2,9 до 1,5 балла ($p < 0,05$) и в перипортальной зоне с 2,0 до 0,3 балла ($p < 0,05$), цепочек лимфоцитов в синусоидах – с 1,1 до 0,1 балла ($p < 0,05$). В целом ИФТ снизила показатель ГИСА на 56% при стаже ХГС до 4-х лет, на 73% – при стаже 5-9 лет ($p < 0,05$), но не повлияла на выраженность фиброза ($p > 0,05$).

Сравнительное морфологическое исследование проведено у 45 пациентов с ХГС. В 1-ю группу вошли 20 пациентов, не достигших УВО после ИФТ (средний возраст – $31,5 \pm 7,6$ года), во 2-ю – 20 пациентов, ранее не получавших ИФТ (средний возраст – $26,2 \pm 6,2$ года), в 3-ю группу – 5 пациентов, достигших УВО после ИФТ (средний возраст – $26,0 \pm 4,5$ года). Достоверных различий по стажу ХГС в группах не выявлено. У пациентов, не достигших УВО после ИФТ, в сравнении с достигшими УВО и не получавшими ИФТ, достоверно чаще определялись (45, 0 и 5%, соответственно) и в большей степени были

выражены (2,3 балла, 0 баллов и 0,3 балла, соответственно) портальные сегментарные некрозы гепатоцитов всех портальных трактов ($p < 0,05$). Выраженность воспалительной инфильтрации в портальных трактах различалась между 1-й и 3-й группами (2,5 и 1,4 балла, соответственно, $p < 0,05$). Выраженность гидропической и жировой дистрофии гепатоцитов значительно различалась между 1-й (3,6 балла), 2-й (2,3 балла) и 3-й (0,8 балла) группами ($p < 0,05$). Чаще у пациентов 1-й группы в сравнении с пациентами 3-й группы выявлялись гидропическая и жировая дистрофии гепатоцитов (100 и 60%, соответственно, $p < 0,05$), гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов и эндотелия (95 и 40%, соответственно, $p < 0,05$). Показатель ГИСА в 1-й группе был достоверно выше в сравнении с пациентами 2-й и 3-й групп (22 балла; 14 баллов; 4,6 бала, соответственно, $p < 0,05$). Однако значимых различий по выраженности фиброза в группах не было ($p > 0,05$).

Для более точного учета ультраструктурных изменений нами разработана и апробирована у 15 пациентов с ХГС балльная шкала полуколичественной оценки степени нарушений архитектоники печени и микрососудистого русла.

Пациенты, не достигшие УВО после ИФТ, были распределены в две группы: 1-я группа ($n=8$) – с сывороточным уровнем АлАТ и АсАТ выше 100 Ед/л, 2-я группа ($n=7$) – с уровнем АлАТ и АсАТ ниже 99 Ед/л. Значимых различий в группах по возрасту и стажу ХГС не выявлено. На ультраструктурном уровне в печени преобладали перипортальный и перикапиллярный фиброз, деструкция эндотелиоцитов. Гепатоциты характеризовались гетерогенностью по морфофункциональному состоянию органелл и содержали многочисленные мембраны гладкой эндоплазматической сети. Звездчатые клетки Ито (ЗКИ) чаще находились в пассивном и переходном состоянии. Клетки Купфера чаще выявлялись у пациентов с более высоким уровнем индикаторных ферментов (2,0 балла против 1,6 балла, $p < 0,05$).

Оценка антифиброзного действия пирогенала

Антифиброзные свойства пирогенала изучены у 52 пациентов с ХГС, не достигших УВО (средний возраст $39,6 \pm 9,7$ года). Контрольную группу составили 10 пациентов с естественным течением ХГС (средний возраст $53,6 \pm 14,0$ года), в терапии которых пирогенал и ИФТ не применялись. Достоверных различий по стажу ХГС между группами не выявлено.

Пациенты, находящиеся на пирогеналотерапии (ПТ), с учетом количества проведенных курсов ПТ были распределены на три подгруппы: 1-я подгруппа (21 пациент), прошли один курс ПТ; 2-я (10 пациентов) – два курса ПТ, 3-я (21 пациент) – три курса ПТ.

При сравнении средних значений неинвазивных маркеров фиброза у пациентов 1-й подгруппы после одного курса ПТ отмечено снижение концентрации ГК на 12,7%, ТИМП-1 на 0,9%, APRI на 17,6% ($p > 0,05$). После

завершения двух курсов ПТ у пациентов 2-й подгруппы средний уровень ГК снизился на 11,2%, уровень ТИМП-1 – на 2,8%, индекс APRI – на 20%, но данная динамика не была значимой ($p>0,05$).

Более существенная положительная динамика в показателях неинвазивных маркеров отмечена у пациентов 3-й подгруппы, у которых произошло достоверное снижение сывороточной концентрации ТИМП-1 и значения индекса APRI ($p<0,01$) в динамике трёх курсов ПТ (рисунки 1 и 2).

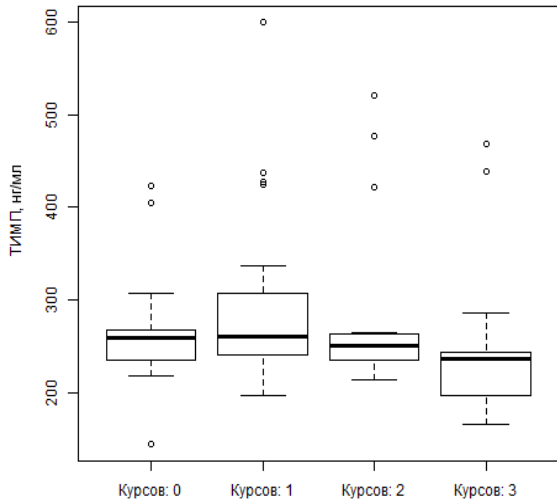


Рисунок 1. – Динамика ТИМП-1 у пациентов, прошедших 3 курса ПТ

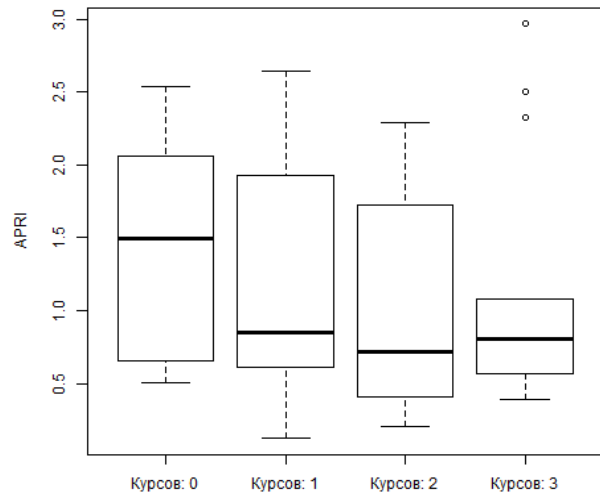


Рисунок 2. – Динамика индекса APRI у пациентов, прошедших 3 курса ПТ

Доказательством антифиброзного действия ПТ являются конкретные клинические примеры четырех пациентов 3-й подгруппы, у которых проведены морфологические исследования биоптатов печени в динамике (первичные и повторные биопсии) с оценкой активности и стадии фиброза (по В. В. Серову) до начала ПТ и после окончания третьего курса ПТ (таблица).

Таблица – Динамика маркеров активности и фиброза печени у пациентов с ХГС, прошедших три курса пирогеналотерапии (% от исходного показателя)

Пациент	ГИСА	ГИСХ	Индекс APRI	ГК	ТИМП-1
В.	-6,1	-11,1	-29,2	-45,6	-5,7
Ка.	-33,3	-33,3	-39,2	-59,2	-0,2
Кр.	-2,6	-15,4	-22,9	+45,6	-5,7
Ю.	+28,6	0	0	-23,9	-32,3

Примечания –

1 – ГИСА – гистологический индекс степени активности;

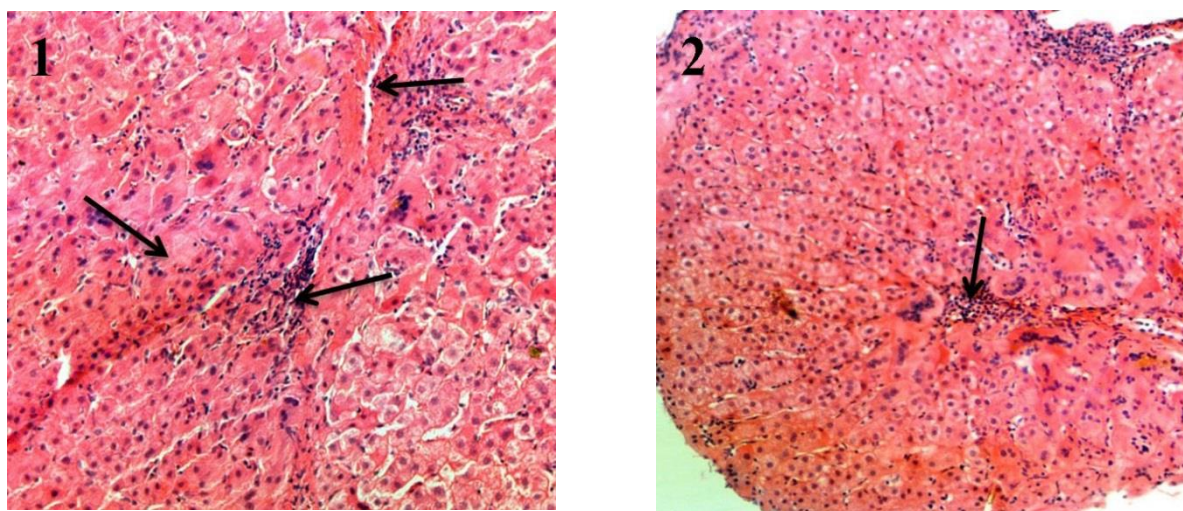
2 – ГИСХ – гистологический индекс стадии хронизации;

3 – ГК – гиалуриновая кислота;

4 – ТИМП-1 – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1

Как видно из таблицы, показатели фиброза, оцениваемые по индексу ГИСХ (в баллах), у 3-х пациентов имели положительную динамику в течение года, у одного пациента (Ю.) показатель ГИСХ оставался прежним, что указывало на отсутствие прогрессии фиброза и подтверждалось положительной динамикой показателей ГК и ТИМП-1. Несмотря на увеличение концентрации одного из показателей (ГК на 45,6%) у пациента Кр., все другие маркеры, включая индекс фиброза (рисунок 3), имели положительную динамику и указывали на антифиброзное действие ПТ.

Регресс морфологических показателей фиброза у пациентов, прошедших 3 курса ПТ, подтверждался нивелированием перицеллюлярного фиброза, уменьшением количества септ, снижением электронной плотности фибрилл коллагеновых волокон, уменьшением числа фибробластов, увеличением липидных включений в звездчатых клетках Ито, уменьшением капилляризации синусоидных капилляров и увеличением количества двуядерных гепатоцитов при повторной биопсии печени (рисунок 3).



1 – исследование биоптата до курса терапии (стрелки – выраженный фиброз с образованием септ), 2 – исследование биоптата после курса терапии: уменьшение количества и выраженности септ (стрелка)

**Рисунок 3. – Биоптаты печени пациента Кр., 21 год.
Окраска гематоксилином и эозином, ×200**

Реализация задачи по оптимизации ПТ у 47 пациентов с ХГС была основана на проведении функционально-нагрузочной пробы с пирогеналом и оценке динамики сывороточных концентраций АК, родственных соединений и биогенных аминов (Tau, GABA, MHPG, Leu, Trp, Val, Tyr, 5-HIAA, 5-HT) до и после введения пирогенала. На основании полученных значений сывороточных уровней АК, ТИМП-1, индекса APRI были построены и проверены на работоспособность обобщенные линейные модели логистической регрессии

прогнозирования эффективности антифиброзной терапии ХГС с бинарным откликом с пробит-функцией связи.

Ниже представлена математическая модель прогнозирования динамики сывороточной концентрации ТИМП после ПТ (формула 1):

$$z = -0,302 + 4,733 \cdot \Delta\text{Tau} - 0,268 \cdot \Delta\text{GABA} - 5,055 \cdot \Delta\text{Leu} + 0,285 \cdot \Delta\text{MHPG} + 5,474 \cdot \Delta\text{Trp} \quad (1).$$

Полученное значение пробита z использовалось для последующего вычисления величины функции нормального стандартного распределения $\Phi(z)$, при получении значения $\Phi(z)$ менее 0,48, прогнозировали снижение ТИМП-1 (ПТ эффективна), если величина $\Phi(z)$ была равной или более 0,48 – прогнозировали рост концентрации ТИМП-1 (отсутствие эффективности ПТ). Если полученное значение z являлось величиной отрицательной, вычитали Φ от единицы. Проведенные ROC-анализ и кросс-валидация методом скользящего контроля позволили установить точность прогноза для модели – 0,806, специфичность – 0,8696, чувствительность – 0,6923 (рисунок 4). Площадь под ROC-кривой для модели – 0,913 ($p < 0,05$, при сравнении AUC модели с AUC нуль-модели: $D=6,4734$, $df=36$).

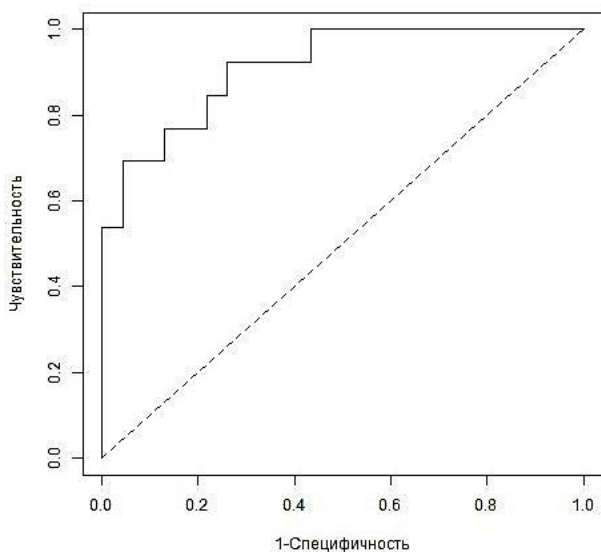


Рисунок 4. – ROC-кривая для модели ТИМП-1

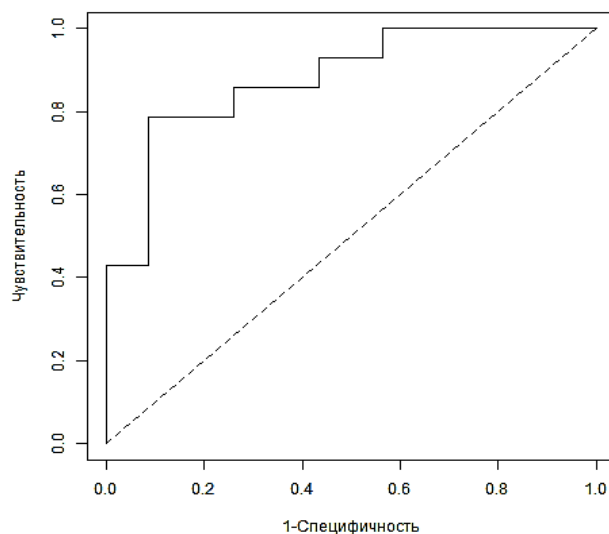


Рисунок 5. – ROC-кривая для модели APRI

Вторая модель разработана для прогнозирования динамики индекса APRI (формула 2):

$$y = 0,283 - 0,524 \cdot \Delta\text{GABA} + 5,626 \cdot \Delta\text{Val} - 6,045 \cdot \Delta\text{Тур} - 0,922 \times \Delta\text{5-Н1АА} + 0,21 \cdot \Delta\text{5-НТ} \quad (2).$$

Методика расчёта данной модели аналогична описанной выше модели прогнозирования динамики сывороточной концентрации ТИМП-1. В модели APRI пороговая вероятность принята за величину 0,4673. Если величина $\Phi(y)$ была ниже 0,4673, прогнозировалось снижение значения индекса APRI

(эффективность ПТ), если выше либо равна 0,4673 – прогнозировался рост значения индекса APRI (отсутствие эффективности ПТ). Площадь под ROC-кривой для модели – 0,879 ($p < 0,05$, при сравнении AUC модели с AUC нуль-модели: $D=8,7869$, $df=35$). Точность прогноза для модели составила 0,838, специфичность – 0,8696, чувствительность – 0,7857 (рисунок 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с отсутствием УВО через год после отмены ИФТ по сравнению с пациентами с естественным течением ХГС отмечается более низкая активность АлАТ (89 Ед/л – опыт, 160 Ед/л – контроль) и частота регистрации синдрома внутривенного холестаза (ЩФ – 16,4 и 36,8%, соответственно); меньшая выраженность гипокоагуляции (АЧТВ – 28 и 30,6 сек., соответственно) и нарушений белково-синтетической функции печени (концентрация альбумина – 43,0 и 40,4 г/л, фибриногена – 2,6 и 1,6 г/л) ($p < 0,05$). Среди разных вариантов отсутствия УВО на ИФТ клинико-лабораторные признаки более активного прогрессирования ХГС характерны для пациентов с «не-эффектом» и с 1-м генотипом HCV (91%) по сравнению с пациентами, достигшими частичного вирусологического ответа (АлАТ – 109 и 83 Ед/л, АЧТВ – 29,3 и 25,4 сек., $p < 0,05$) [3, 7, 14, 22].

2. При естественном течении ХГС у пациентов после 5 лет инфицирования гистологическая активность (ГИСА) выше на 58% ($p < 0,05$), а степень выраженности умеренного и тяжелого фиброза (ГИСХ) – на 16% ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами со стажем ХГС до 5 лет. ИФТ способствует снижению показателя ГИСА независимо от стажа ХГС (на 56% у пациентов со стажем до 4-х лет, на 73% – со стажем 5-9 лет, $p < 0,05$), но не влияет на показатели выраженности фиброза ($p > 0,05$). Показатель ГИСА в группе пациентов, не достигших УВО, через 1 год после окончания ИФТ выше (22 балла) в сравнении с пациентами, достигшими УВО (4,6 балла, $p < 0,01$) и не получавшими ИФТ (14 баллов, $p < 0,05$). Выраженность фиброза в группах пациентов с разным вирусологическим ответом на ИФТ и не получавших ИФТ, значимо не различается ($p > 0,05$), что свидетельствует о риске прогрессирования фиброза в печени независимо от клинических проявлений, биохимической активности ХГС у пациентов, пролеченных интерферонами и с естественным течением болезни [1, 3, 4, 5, 9, 10, 11, 15, 16, 17].

3. Бактериальный липополисахарид (пирогенал) обладает антифиброзной активностью у пациентов с ХГС, не достигших УВО. Пирогеналотерапия сопровождается достоверным снижением сывороточной концентрации гиалуроновой кислоты на 14,9% ($p = 0,05$), сывороточной

концентрации ТИМП-1 – на 8,3% и значения индекса APRI – на 42,9% ($p < 0,01$). Антифиброзный эффект пирогенала усиливается по мере увеличения числа курсов пирогеналотерапии. Регресс морфологических показателей фиброза у 75% пациентов, пролеченных тремя курсами пирогеналотерапии, заключается в виде нивелирования резко выраженного в первичной биопсии перицеллюлярного фиброза, уменьшения количества септ, снижения электронной плотности фибрилл коллагеновых волокон, уменьшения числа фибробластов, увеличения липидных включений в звездчатых клетках Ито, уменьшения капилляризации синусоидных капилляров и увеличения количества двуядерных гепатоцитов в 3-4 раза, что установлено при повторной биопсии печени [2, 5, 13, 20, 21, 23, 24].

4. Функционально-нагрузочная проба с пирогеналом, основанная на оценке динамики сывороточных концентраций аминокислот, родственных соединений и биогенных аминов (гамма-аминомасляной кислоты, тирозина, таурина, валина, лейцина, триптофана, 5-гидрокситриптамина, 5-гидроксииндолуксусной кислоты и 3-метокси-4-гидроксифенилгликоля) до и после введения пирогенала, позволяет разработать и применить математические модели прогнозирования эффективности антифиброзной терапии. Разработанные модели имеют удовлетворительную точность: специфичность – 0,8696 и чувствительность – 0,6923 (модель ТИМП-1); специфичность – 0,8696 и чувствительность – 0,7857 (модель APRI), позволяют провести дифференцированный отбор пациентов с ХГС для пирогеналотерапии [6, 8, 12, 18, 19, 25].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Разработанный метод антифиброзной терапии при хроническом поражении печени рекомендуется использовать в комплексной терапии в профильных учреждениях здравоохранения у пациентов с разными стадиями фиброза печени при ХГС [2, 5, 13, 20, 21].

2. Предложенный способ прогнозирования эффективности антифиброзной терапии пирогеналом ХГС рекомендуется использовать для дифференцированного отбора пациентов и повышения эффективности ПТ [6, 18, 25].

3. Разработанный метод антифиброзной терапии при хроническом поражении печени дополняет существующую информационную базу подготовки студентов, аспирантов и клинических ординаторов профильных кафедр медицинских вузов, а также специалистов, проходящих последипломную подготовку [23, 24].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Черняк, С. А. Морфологические изменения в печени при разных вариантах терапии и длительности течения хронического гепатита С / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик // Актуал. инфектология. – 2014. – № 4. – С. 50-54.

2. Влияние бактериального липополисахарида – пирогенала на регресс фиброза в печени при хроническом гепатите С / В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, Н. И. Прокопчик, В. П. Андреев, В. Р. Шулика // Рецепт. – 2015. – № 6. – С. 46-52.

3. Характер клинико-лабораторных показателей и морфологических изменений в печени у пациентов с разной продолжительностью хронического гепатита С / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, Л. К. Черняк // Здоровоохранение. – 2015. – № 1. – С. 4-9.

4. Особенности морфологических изменений в печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на интерферонотерапию / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, К. П. Павлюкевич // Клин. инфектология и паразитология. – 2016. – № 2. – С. 216-222.

5. Клиническая морфология печени: фиброз / В. М. Цыркунов, Н. И. Прокопчик, В. П. Андреев, Р. И. Кравчук, С. А. Черняк // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 39-51.

6. Прогнозирование эффективности пирогеналотерапии у пациентов с хроническим гепатитом С / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Е. М. Дорошенко, А. В. Копыцкий // Журн. ГрГМУ. – 2018. – № 3 (16). – С. 311-316.

7. Черняк, С. А. Сравнительная характеристика пациентов с рецидивом хронического гепатита С / С. А. Черняк // Журн. ГрГМУ. – 2018. – № 2 (16). – С. 180-184.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

8. Черняк, С. А. Внутриклеточные эффекты бактериальных липополисахаридов при хроническом гепатите С / С. А. Черняк, Е. М. Дорошенко / Материалы научно-практической конференции, посвященной 55-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» Гродно, 3-4 окт. 2013 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 371-374.

9. Черняк, С. А. Степень активности и стадия хронизации патологического процесса в печени у пациентов с разной продолжительностью течения хронического гепатита С / С. А. Черняк, Н. И. Прокопчик // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора

А. А. Туревского, Гродно, 17-18 апр. 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2014. – С. 495-496.

10. Когда и у кого необходимы дополнительные морфологические показатели для мониторинга хронического гепатита С / В. М. Цыркунов, В. П. Андреев, С. А. Черняк, А. Г. Бык // Актуальные вопросы гепатологии : материалы XI междунар. симп. гепатологов Беларуси, Гродно, 2 окт. 2015 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В.М. Цыркунов [и др.]. – Гродно, 2015. – С. 631-633.

11. Прокопчик, Н. И. Зависимость активности и хронизации вирусного гепатита С от длительности заболевания и вида терапии / Н. И. Прокопчик, С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 134-136.

12. Черняк, С. А. Обоснование терапии липополисахаридами у пациентов с хроническим гепатитом С не ответивших на интерферонотерапию / С. А. Черняк, Е. М. Дорошенко, Л. К. Черняк // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 289-291.

13. Черняк, С. А. Влияние пирогенала на динамику сывороточных маркеров фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом С / С. А. Черняк, В. Р. Шулика, Л. К. Черняк // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 янв. 2016 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2016. – С. 631-633.

14. Черняк, С. А. Клинико-лабораторные показатели пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на интерферонотерапию : материалы IV Конгр. Евро-Азиат. о-ва по инфекц. болезням, Санкт-Петербург, 18-20 мая 2016 г. / редкол.: Ю. В. Лобзин / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов // Журн. инфектологии. – 2016. – № 2. – С. 101. – Прил.

15. Черняк, С. А. Морфологические изменения в печени у пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на противовирусную терапию / С. А. Черняк // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко, 21-22 апр. 2016 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текстовые данные. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 58-59. – 1 эл. опт. диск.

16. Черняк, С. А. Ультраструктурные изменения в печени у пациентов после неэффективной противовирусной терапии хронического гепатита С :

Гепатология сегодня : материалы XXI ежегодн. Рос. конгр., Москва, 18-20 марта 2016 г. / редкол.: В. Т. Ивашкин [и др.] / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, Р. И. Кравчук // РЖГГК. – 2016. – № 1. – С. 60. – Прил. № 47.

17. Черняк, С. А. Фибротические изменения в печени на ультраструктурном уровне у пациентов с разной биохимической активностью хронического гепатита С / С. А. Черняк // Прижизненная морфологическая диагностика наиболее частых и социально значимых заболеваний человека (современные направления, пути совершенствования и инновационные технологии : материалы III Респ. съезда патологоанатомов с междунар. участием, Витебск, 20-21 окт. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Витеб. гос. мед. ун-т» ; редкол.: А. Т. Щастный [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2016. – С. 118-121.

18. Прогнозирование ответа на антифиброзную терапию пирогеналом хронического гепатита С : Актуальные вопросы инфекционной патологии : материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию каф. инфекц. болезней УО «ГрГМУ», Гродно, 27 окт. 2017 г. / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов, А. В. Копыцкий, Л. К. Черняк // Клин. инфектология и паразитология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 590-592.

19. Нарушения обмена аминокислот и биогенных аминов у пациентов с рецидивом хронического гепатита С / С. А. Черняк, Е. М. Дорошенко, В. М. Цыркунов, Л. К. Черняк // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25-26 янв. 2018 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, Н. М. Курбат. – Электрон. текстовые дан. (8, 5 Мб). – Гродно, 2018. – С. 814-816. – 1 эл. опт. диск.

20. Черняк, С. А. Антифиброзная терапия рецидива хронического гепатита С / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 25-26 янв. 2018 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, Н. М. Курбат. – Электрон. текстовые дан. (8, 5 Мб). – Гродно, 2018. – С. 811-813. – 1 эл. опт. диск.

21. Черняк, С. А. Оценка эффективности антифиброзной терапии пирогеналом хронического гепатита С / С. А. Черняк, В. М. Цыркунов // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сессии «Гомел. гос. мед. ун-та», Гомель, 2-3 нояб. 2017 г. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызииков [и др.]. – Гомель, 2018. – С. 857-860.

Тезисы докладов

22. Черняк, С. А. Особенности клинико-лабораторных показателей при хроническом гепатите С в зависимости от характера вирусологического ответа на интерферонотерапию / С. А. Черняк, К. П. Павлюкевич // Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний : материалы II съезда инфекционистов Узбекистана, Ташкент, 4-6 нояб. 2015 г. / ТИУВ ; редкол.: А. В. Алимов [и др.]. – Ташкент, 2015. – С. 174-175.

Инструкция по применению

23. Метод антифиброзной терапии при хроническом поражении печени : инструкция по применению № 107-1116 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 16.12.2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Учреждение-разработчик УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; сост.: В. М. Цыркунов, С. А. Черняк. – Гродно, 2016. – 4 с.

Патенты и заявки

24. Способ антифиброзной терапии рецидива хронического гепатита С после этиотропного лечения : пат. ВУ 21616 / В. М. Цыркунов, С. А. Черняк – Оpubл. 28.02.2018. – 7 с.

25. Способ прогнозирования эффективности антифиброзной терапии пирогеналом хронического гепатита С : заявка а 20170388 Респ. Беларусь : МПК G01N33/48 / В. М. Цыркунов, С. А. Черняк, А. В. Копыцкий. – Оpubл.: 16.10.2017.



РЭЗІЮМЭ

Чарняк Сяргей Аляксандравіч

Клініка-марфалагічная характарыстыка і антыфіброзная тэрапія хранічнага гепатыту С

Ключавыя словы: хранічны гепатыт С, фіброз, інтэрферонатэрапія, лячэнне, прагназаванне, маркеры фіброзу.

Мэта даследавання: высвятліць асаблівасці хранічнага гепатыту С (ХГС) з рознымі варыянтамі вірусалагічнага адказу пасля неэфектыўнай інтэрферонатэрапіі (ІФТ) і распрацаваць схему антыфібрознай тэрапіі з выкарыстаннем бактэрыяльнага ліпаполісахарыду.

Метады даследавання: агульнаклінічны, біяхімічны, інструментальны, марфалагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Адсутнасць устойлівага вірусалагічнага адказу (УВА) у пацыентаў з ХГС праз 1 год пасля адмены ІФТ не суправаджаецца пагаршэннем клінічнай сімптоматыкі і лабараторных паказчыкаў, за выключэннем больш выразнай гепатамегаліі (па даных санаграфіі). Клініка-лабараторныя прыкметы больш актыўнага прагрэсавання ХГС характэрныя для пацыентаў з адсутнасцю элімінацыі HCV у працэсе ІФТ у адрозненне ад пацыентаў, якія дасягнулі частковага вірусалагічнага адказу. Гісталагічная актыўнасць ХГС у пацыентаў, якія не дасягнулі УВА, вольш высокая, чым у пацыентаў, якія дасягнулі УВА і не атрымлівалі ІФТ, выразнасць фіброзу ў дадзеных групам значна не адрозніваецца. Антыфібрознае дзеянне бактэрыяльнага ліпаполісахарыду (пірагеналу) у пацыентаў з ХГС, якія не дасягнулі УВА, пацвярджаецца зніжэннем сывоатачных канцэнтрацый неінвазіўных маркераў фіброзу печані – гіялуронавай кіслаты і тканкавага інгібітару металапратэіназы-1 (ТІМП-1), памяншэннем значэння індэкса APRI, рэверсам фіброзу печані па даных марфалагічнага даследавання. Функцыянальна-нагрузачная проба з пірагеналам можа быць выкарыстана для аптымізацыі пірагеналатэрапіі. Распрацаваныя мадэлі прагназавання эфектыўнасці антыфібрознай тэрапіі пры ХГС маюць здавальняючую дакладнасць і дазваляюць правесці дыферэнцыраваны адбор пацыентаў з ХГС для пірагеналатэрапіі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: метады антыфібрознай тэрапіі пры ХГС рэкамендуецца выкарыстоўваць у якасці дадатковай тэрапіі ў профільных аддзяленнях устаноў аховы здароўя ў пацыентаў з рознымі стадыямі фіброзу печані.

Галіна ўжывання: інфекцыйныя хваробы, гепаталогія, клінічная лабараторная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Черняк Сергей Александрович

Клинико-морфологическая характеристика и антифиброзная терапия хронического гепатита С

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз, интерферонотерапия, лечение, прогнозирование, маркеры фиброза.

Цель исследования: установить особенности хронического гепатита С (ХГС) с разными вариантами вирусологического ответа после неэффективной интерферонотерапии (ИФТ) и разработать схему антифиброзной терапии с использованием бактериального липополисахарида.

Методы исследования: общеклинический, биохимический, инструментальный, морфологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна. Отсутствие устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с ХГС через 1 год после отмены ИФТ не сопровождается ухудшением клинической симптоматики и лабораторных показателей, за исключением более выраженной гепатомегалии (по данным сонографии). Клинико-лабораторные признаки более активного прогрессирования ХГС характерны для пациентов с отсутствием элиминации HCV в процессе ИФТ, в отличие от пациентов, достигших частичного вирусологического ответа. Гистологическая активность ХГС у пациентов, не достигших УВО, выше, чем у пациентов, достигших УВО и не получавших ИФТ, выраженность фиброза в данных группах значимо не различается. Антифиброзное действие бактериального липополисахарида (пирогенала) у пациентов с ХГС, не достигших УВО, подтверждается снижением сывороточных концентраций неинвазивных маркеров фиброза печени – гиалуроновой кислоты и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), уменьшением значения индекса APRI, реверсом фиброза печени, по данным морфологического исследования. Функционально-нагрузочная проба с пирогеналом может быть использована для оптимизации пирогеналотерапии. Разработанные модели прогнозирования эффективности антифиброзной терапии при ХГС имеют удовлетворительную точность и позволяют провести дифференцированный отбор пациентов с ХГС для пирогеналотерапии.

Рекомендации по использованию: метод антифиброзной терапии при ХГС рекомендуется использовать в качестве дополнительной терапии в профильных отделениях учреждений здравоохранения у пациентов с разными стадиями фиброза печени.

Область применения: инфекционные болезни, гепатология, клиническая лабораторная диагностика.

SUMMARY

Chernyak Sergei Aleksadrovich

Clinical and morphological characteristics and anti-fibrotic therapy of chronic hepatitis C

Keywords: chronic hepatitis C, fibrosis, interferon therapy, treatment, prediction, markers of fibrosis.

Aim of the study: to establish the features of chronic hepatitis C (CHC) with different variants of virological response to ineffective interferon therapy (IFT) and develop an anti-fibrotic treatment regimen using bacterial lipopolysaccharide.

Research methods: general clinical, biochemical, instrumental, morphological, statistical.

Results and their novelty. The absence of a sustained virologic response (SVR) in patients with CHC one year after discontinuation of IFT is not accompanied by worsening of clinical symptoms and laboratory parameters, except for more pronounced hepatomegaly (according to sonography). Clinical and laboratory signs of more active progression of CHC are characteristic of patients with no elimination of HCV in the process of IFT, in contrast to patients who have achieved a partial virological response. The histological activity of CHC in patients who have not achieved SVR is higher than in those who have achieved SVR but have not received IFT; the severity of fibrosis in these groups does not significantly differ. The antifibrotic effect of bacterial lipopolysaccharide (pyrogenal) in patients with CHC who have not achieved SVR is confirmed by a decrease in serum concentrations of non-invasive markers of liver fibrosis – hyaluronic acid and a tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), a decrease in the value of the APRI index as well as by the reverse of liver fibrosis (according to morphological examination). A functional stress test with pyrogenal can be used to optimize therapy with pyrogenal. The developed models for predicting the effectiveness of anti-fibrotic therapy in CHC have satisfactory accuracy and allow for the differentiated selection of patients with CHC for therapy with pyrogenal.

Recommendations: the method of anti-fibrotic therapy for CHC is recommended to be used as an additional therapy in specialized departments of health facilities in patients with different stages of liver fibrosis.

Application area: infectious diseases, hepatology, clinical laboratory diagnostics.

Научное издание

Черняк
Сергей Александрович

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И АНТИФИБРОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Подписано в печать 15.05.2019.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 1,51. Уч.-изд. л. 1,37. Тираж 60 экз. Заказ 76.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.